

· 论 著 ·

# 血清妊娠相关蛋白 A 检测对异位妊娠早期诊断的价值

李家亮<sup>1</sup>, 陈芳芳<sup>1</sup>, 李东兵<sup>2</sup>, 高洪柳<sup>1</sup>, 潘 红<sup>1</sup>, 王国洪<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨异位妊娠患者血清中妊娠相关血浆蛋白 A (pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A) 水平变化及临床意义。**方法** 血清 PAPP-A、抑制素-A (inhibin-A, INH-A)、 $\beta$ -绒毛膜促性腺激素 ( $\beta$ -HCG) 及孕酮 (P) 测定均采用全自动化学发光免疫分析法。分别检测异位妊娠 78 例 (观察组)、正常孕妇 80 例 (对照组) 血清中 PAPP-A、INH-A、 $\beta$ -HCG 及孕酮水平。**结果** 观察组血清 PAPP-A ( $20.8 \pm 6.6$ ) mIU/L, INH-A ( $4.6 \pm 2.1$ ) pg/mL,  $\beta$ -HCG ( $2512.4 \pm 155.3$ ) IU/L、孕酮 ( $33.2 \pm 8.7$ ) nmol/L。对照组血清 PAPP-A ( $102.2 \pm 25.3$ ) mIU/L, INH-A ( $36.7 \pm 3.1$ ) pg/mL,  $\beta$ -HCG ( $12133.5 \pm 2208.3$ ) IU/L, 孕酮 ( $101.3 \pm 26.6$ ) nmol/L。观察组指标明显低于对照组 ( $P < 0.01$ )。PAPP-A 与 INH-A、 $\beta$ -HCG 及孕酮均水平为正相关, 相关系数 ( $r$ ) 分别为 0.491、0.503、0.482 ( $P$  均  $< 0.05$ )。**结论** 血清妊娠相关蛋白 A 检测有助于异位妊娠的早期诊断和治疗。

**[关键词]** 异位妊娠; 妊娠相关蛋白-A; 抑制素-A;  $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素; 孕酮

**[中图分类号]** R714.22 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2015.05.011

## Evaluation of the serum level of PAPP-A in early diagnosis of ectopic pregnancy

LI Jia-liang<sup>1</sup>, CHEN Fang-fang<sup>1</sup>, LI Dong-bing<sup>2</sup>, GAO Hong-liu<sup>1</sup>, PAN Hong<sup>1</sup>, WANG Guo-hong<sup>1</sup>. 1. Institute of Clinical Laboratory Medicine, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing, Jiangsu 210002, China; 2. 94608 Command, Nanjing, Jiangsu 210007, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the serum levels and clinical significance of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) in ectopic pregnancy by chemiluminescence immuneassay (CLIA). **Methods** The serum levels of PAPP-A, INH-A,  $\beta$ -HCG and progesterone (P) of 78 patients with ectopic pregnancy (the study group) and 80 normal pregnant women (the control group) were detected by CLIA. **Results** Serum levels of PAPP-A, INH-A,  $\beta$ -HCG, P in the study group were ( $20.8 \pm 6.6$ ) mIU/L, ( $3.6 \pm 1.4$ ) pg/mL, ( $308.5 \pm 57.9$ ) IU/L, ( $29.8 \pm 9.4$ ) nmol/L respectively. Serum levels of PAPP-A, INH-A,  $\beta$ -HCG, P in the control group were ( $102.2 \pm 25.3$ ) mIU/L, ( $36.7 \pm 3.1$ ) pg/mL, ( $12133.5 \pm 2208.3$ ) IU/L, ( $101.3 \pm 26.6$ ) nmol/L respectively. The serum index levels of the study group were significantly lower and the difference was statistically significant ( $P < 0.01$ ). PAPP-A was positively correlated with INH-A,  $\beta$ -HCG and P. The correlation coefficient was 0.491, 0.503, 0.482 respectively ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** PAPP-A plays an active supporting role in the early diagnosis and treatment of ectopic pregnancy.

**[Key words]** ectopic pregnancy; pregnancy-associated plasma protein-A; inhibin-A; beta human chorionic gonadotropin; progesterone

异位妊娠 (ectopic pregnancy, EP) 指受精卵种植在子宫腔以外部位的妊娠, 是产科常见急腹症之一。近年来 EP 发病率增加, 早期诊断 EP 并及时适当治疗不仅有助于减少并发症, 降低死亡率, 还对提高患者的受孕机会具有积极意义。先兆流产、稽留流产、异位妊娠和胎儿宫内发育不良都是常见的异常妊娠, 这些异常妊娠的临床症状相似, 常表现为妊娠早期阴道出血和腹痛, 若临床诊断或处理不当, 极易误诊、误治并出现严重的不良后果。对异位妊娠的正确诊断极为重要, 本研究通过对孕妇妊娠早期

血清中妊娠相关血浆蛋白 A (pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A)、抑制素-A (inhibin-A, INH-A)、孕酮、 $\beta$ -绒毛膜促性腺激素 ( $\beta$ -HCG) 的联合检测, 探讨其对妊娠结局的诊断价值。

### 1 对象与方法

**1.1 对象** 选择 2013 年 5 月 - 2014 年 8 月在南京军区南京总医院确诊治疗的异位妊娠患者 78 例 (观察组), 年龄 ( $26.7 \pm 2.3$ ) 岁, 孕周 ( $8.4 \pm 2.1$ ) 周, 孕次 ( $1.8 \pm 0.4$ ) 次, 均有停经史、轻度下腹疼痛或伴有少量阴道出血。B 超显示宫腔内未见孕囊, 附件区可见混合性回声团, 界限较清。对照组为同期宫内早期妊娠者 (停经天数  $< 40$  d) 80 例, 年龄 ( $27.2 \pm 2.5$ ) 岁, 孕周 ( $8.1 \pm 1.8$ ) 周, 孕次 ( $1.4 \pm 0.1$ ) 次。两组间年龄、孕龄、孕产次等比较差异均

**作者单位:** 1. 210002 江苏南京, 南京军区南京总医院全军临床检验医学研究所; 2. 210007 江苏南京, 解放军 94608 部队  
**通讯作者:** 王国洪, E-mail: ghw54321@sina.com

无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组均排除高龄妊娠、高血压、糖尿病、甲亢及心脏病等。

**1.2 标本采集与处理** 均于清晨空腹抽取肘静脉血 4 mL,分离血清并保存于  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  冰箱备测。

**1.3 方法** 血清 INH-A、 $\beta$ -HCG、孕酮测定采用全自动化学发光免疫分析法,仪器和检测试剂为美国贝克曼公司生产的 Unicel DxI 800 全自动化学发光仪及配套试剂。血清 PAPP-A 测定仪器和检测试剂为德国西门子公司生产的 IMMULITE 2000 全自动化学发光仪及配套试剂。按试剂盒说明书操作。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 15.0 软件进行统计学分析。定量数据以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。组间比较采用  $t$  检验,相关性分析采用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 PAPP-A、INH-A、 $\beta$ -HCG、孕酮 与对照组相比,**观察组血清中 PAPP-A、INH-A、 $\beta$ -HCG 及孕酮水平平均明显降低( $P < 0.01$ ),见表 1。

**2.2 相关性分析** 经 Pearson 相关分析,观察组血清中 PAPP-A 与 INH-A、 $\beta$ -HCG 及孕酮水平均为正相关,相关系数( $r$ )分别为 0.491、0.503、0.482( $P$  均  $< 0.05$ )。

3 讨论

异位妊娠破裂或流产后,可造成急性腹腔内出血,严重时危及患者生命。为了保留患者生育能力,保守治疗已成为异位妊娠治疗的主要手段。早期异位妊娠的保守治疗效果良好、治愈率高,治疗后输卵管恢复、再育率高。异位妊娠时,受精卵着床在子宫外,滋养细胞发育不良,合体滋养细胞合成 HCG 量显著减少,故血中 HCG 水平显著降低<sup>[1]</sup>。妊娠早期孕妇血清 HCG 对妊娠结局有一定的诊断价值,正常妊娠的受精卵着床时,即排卵后 5~6 d,受受精卵滋养层形成并开始分泌 HCG,HCG 具有刺激黄体产生激素的作用,妊娠 5~6 周时刺激黄体产生孕激素以维持黄体功能,为妊娠提供了生理支持。在妊娠 8 周内 HCG 呈指数增长,第 10 周达到峰值。以后 10 周内缓慢降至峰值的 1/5,并一直维持到分娩<sup>[2]</sup>。

血 HCG 在诊断异位妊娠方面具有重要的作用,但其增值和宫内早孕存在一定范围的交叉,从而造成交叉值范围内的异位妊娠诊断困难,因此单独检测血 HCG 无法早期确诊异位妊娠<sup>[3]</sup>。孕酮是由卵巢、胎盘和肾上腺皮质产生的性腺激素,可反映滋养细胞功能。异位妊娠时,因供血不足,滋养层发育欠佳,滋养细胞活力急剧下降,血清孕酮显著低于正常妊娠时的水平。

PAPP-A 是妊娠母体血浆中逐渐增多的高分子糖蛋白,由胎盘合体滋养细胞、蜕膜细胞及正常月经周期子宫内膜间质细胞合成并分泌入血循环。正常妊娠孕妇的血清 PAPP-A 含量与胎盘重量呈正相关,亦与新生儿体重呈正相关,故测定孕妇血清 PAPP-A 含量在筛查胎儿宫内生长迟缓等方面有诊断意义<sup>[4]</sup>。有研究发现,在妊娠 4~6 周孕妇血清中即可检出 PAPP-A,早期血清 PAPP-A 浓度上升比 HCG 显著,并随着孕周的增加而上升,至足月分娩时达峰值,产后开始逐渐下降,至产后 6 周血清中即检测不到<sup>[5]</sup>。另有文献报道在先兆流产、难免流产、早产、宫内死胎、畸形胎儿及糖尿病合并妊娠孕妇外周血中的 PAPP-A 含量低于同孕周的正常孕妇<sup>[6-7]</sup>。在异位妊娠患者体内,受精卵着床在输卵管等子宫以外的部位,由于其管壁的血运欠佳,而且输卵管肌层很薄,受精卵发育受到限制,PAPP-A 的分泌降低,导致患者血清中的 PAPP-A 含量下降<sup>[8]</sup>。

正常妊娠的维持有赖于体内孕酮和  $\beta$ -HCG 的支持,体内孕酮和  $\beta$ -HCG 水平不足时易发生流产或死胎。研究发现不良妊娠结局中的低孕酮和  $\beta$ -HCG 水平和 PAPP-A 的低水平趋向一致<sup>[9]</sup>。虽然单项检测 PAPP-A、孕酮、 $\beta$ -HCG 对 EP 均有一定的早期诊断价值,但无论是血清中的 PAPP-A 还是孕酮、 $\beta$ -HCG 都易受各种因素的影响<sup>[10]</sup>。对于无症状的孕早期妇女经 B 超检查尚不能明确是否为异常妊娠者,根据孕早期血清孕酮相对稳定,PAPP-A 和  $\beta$ -HCG 在血清中上升早的特点,经临床单次测定血清孕酮、PAPP-A 及  $\beta$ -HCG 水平对明确正常与异常妊娠的诊断有一定价值,在孕早期可以明显提高异位妊娠的诊断率<sup>[11]</sup>,但不能区分异位妊娠和稽留流产,所以仍需动态观察血清 PAPP-A、孕酮水平的

表 1 两组孕妇血清中 PAPP-A、INH-A、 $\beta$ -HCG 及孕酮检测结果的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	PAPP-A (mIU/L)	INH-A (pg/mL)	$\beta$ -HCG (IU/L)	孕酮 (nmol/L)
观察组	78	20.8 $\pm$ 6.6 *	4.6 $\pm$ 2.1 *	2512.4 $\pm$ 155.3 *	33.2 $\pm$ 8.7 *
对照组	80	102.2 $\pm$ 25.3	36.7 $\pm$ 3.1	12133.5 $\pm$ 2208.3	101.3 $\pm$ 26.6

注:与对照组比较,\* $P < 0.01$

变化并结合其他检查方可明确诊断。

抑制素属于转化生长因子- $\beta$  超家族,由  $\alpha$  和  $\beta$  A 亚基组成,妊娠期间存在于孕妇和胎儿循环中的主要是 INH-A,主要由胎盘中的合体滋养细胞合成和分泌。INH-A 作为由胎盘滋养细胞合成和分泌入母血的糖蛋白激素,其血清水平可反映胎盘功能,可能是早期流产的特异性指标<sup>[12]</sup>。Seifer 等<sup>[13]</sup> 研究证明,异位妊娠患者血清 INH-A 水平比正常宫内妊娠者明显降低。INH-A 可能在妊娠早期胎盘发育分化中发挥重要的作用,其水平正常是维持早期妊娠的必要条件<sup>[14]</sup>。

本研究发现异位妊娠组中 PAPP-A 水平 ( $20.8 \pm 6.6$ ) mIU/L 明显低于正常宫内妊娠组 ( $102.2 \pm 25.3$ ) mIU/L ( $P < 0.01$ ),表明异位妊娠时,滋养层合体细胞的活性比正常宫内妊娠时降低,滋养层合体细胞及蜕膜细胞分泌的 PAPP-A 也相应减少。血清 PAPP-A 水平的检测为异位妊娠的早期诊断提供了重要的实验依据,能够做到对异位妊娠的早发现、早治疗,使患者能够在最佳治疗时期得到及时诊断,对疾病的早期治疗起到积极的作用。

综上所述,通过对孕妇妊娠早期血清 PAPP-A、INH-A、 $\beta$ -HCG、孕酮的检测,可为临床早期诊断异位妊娠提供重要的实验依据。在异位妊娠早期诊断的指标中,PAPP-A 是具有一定敏感性及特异性的指标,与 INH-A、 $\beta$ -HCG 及孕酮均为正相关。本研究表明检测血清中 PAPP-A 水平对异位妊娠的早期诊断和治疗具有重要意义。

## 【参考文献】

[1] 杨丽梅,杨冰,李桂香.血清  $\beta$ -HCG、孕酮在宫外孕诊断中的

意义[J].中国妇幼保健,2009,24(10):1382-1383.

- [2] 徐建民,马桂玲,王颖,等.孕酮、 $\beta$ -HCG、PAPP-A 联合检测对妊娠结局的诊断价值[J].中国社区医师(医学专业),2012,20(14):234-236.
- [3] 李武,杜杰杰.血清  $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素、孕酮、癌抗原 125 及子宫内膜厚度用于早期异位妊娠诊断的价值[J].实用妇产科杂志,2010,26(10):759-761.
- [4] 高丹丽,李桂荣,姬明杰.妊娠相关血浆蛋白 A 在诊断异位妊娠中的价值[J].中国综合临床,2005,21(8):748-749.
- [5] 高淑凤,姬明杰,杨小杰,等.血清妊娠相关蛋白 A 对可疑异位妊娠早期诊断的价值[J].中国实用妇科与产科杂志,2008,24(7):543-544.
- [6] 滕红,张为远,朱凤全,等.检测孕妇血清妊娠相关血浆蛋白 A 水平在产科的应用[J].白求恩医科大学学报,1994,20(1):50-52.
- [7] 李敏,王庆一.先兆流产孕妇妊娠相关血浆蛋白 A 含量测定及意义[J].广州医药,1999,30(5):42.
- [8] 毛英,周勤.妊娠相关血浆蛋白 A 对异位妊娠早期诊断的意义[J].中国医药指南,2012,31(10):182-184.
- [9] 许希中,余进进,陈小平,等.妊娠相关蛋白-A 及其它妊娠相关激素对早期不良妊娠结局的预测价值探讨[J].医学创新研究,2006,12(3):1-3.
- [10] 刘慧,童华,刘茹,等.血清妊娠标志物测定在异位妊娠诊断中的价值[J].实用诊断与治疗杂志,2008,22(1):27-28.
- [11] 闻静,任海颖,翟建军.妊娠相关蛋白 A 与孕酮联合测定在判断早期妊娠中的价值[J].首都医科大学学报,2007,28(5):649-651.
- [12] Muttukrishna S,Jauniaux E,Greenwood N,et al. Circulating levels of inhibin A and follistatin in missed and recurrent miscarriages[J].Hum Reprod,2002,17(12):3072-3078.
- [13] Seifer DB,Lambert-Messerlian GM,Canick JA,et al. Serum inhibin levels are lower in ectopic than intrauterine spontaneously conceived pregnancies[J].Fertil Steril,1996,65(3):667-669.
- [14] 陈芳芳,王国洪,李家亮,等.血清抑制素-A 水平与异位妊娠的相关性研究[J].东南国防医药,2012,14(5):411-412.

(收稿日期:2015-06-01;修回日期:2015-06-22)

(本文编辑:齐名;英文编辑:王建东)

(上接第 480 页)

- [5] 丁海涛,唐学章,贾云芳,等.冲击波联合推拿治疗肩周炎的临床疗效观察[J].中国康复医学杂志,2013,28(5):468-470.
- [6] 焦国亮,谢志浩,支世保.体外冲击波治疗肩周炎 56 例疗效观察[J].中国疗养医学,2013,22(9):801-802.
- [7] 徐许新,邓志坚,殷天圣.新兵投弹训练致肩袖损伤的分析及预防[J].东南国防医药,2003,5(2):120.
- [8] 吕客,宋一平.放散式冲击波在腰椎椎间孔镜术后灼性神经痛的临床疗效观察[J].颈腰痛杂志,2014,20(5):395-397.
- [9] 吕客,宋一平,童迅,等.放散式冲击波在腰椎椎间孔镜术后神经病理性疼痛的临床观察[J].中国疼痛医学杂志,2015,21(3):238-240.
- [10] 杨杰华,张盘德,洗晓琪,等.体外冲击波改善创伤性膝关节功能障碍[J].中国组织工程研究与临床康复,2007,11(26):5179-5182.

- [11] 魏秀红.体外冲击波与中医推拿[J].实用中医内科杂志,2013,27(1):125-127.
- [12] 吕客,宋一平,童迅,等.经络理论在放散式冲击波疗法中的治疗近况[J].颈腰痛杂志,2014,35(4):309-311.
- [13] 海因里希·埃佛尔克,李钊.体外冲击波针灸——对一种新方法的首次总结[J].中国针灸,2006,26(12):893-895.
- [14] 海因里希·埃佛尔克,李钊.体外冲击波针灸治疗髋关节疼痛 20 例[J].中国针灸,2010,30(3):230-231.
- [15] 车旭东,安照华,魏秀红.运用体外冲击波治疗颈痹证例析[J].光明中医,2014,29(2):336-337.
- [16] 吕客,刘芳,宋一平,等.放散式冲击波配合运动练习及穴位冲击治疗冻结肩疗效观察[J].颈腰痛杂志,2015,36(1):42-46.

(收稿日期:2015-04-19;修回日期:2015-05-11)

(本文编辑:黄攸生;英文编辑:王建东)